

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003年8月28日 (28.08.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/070693 A1

(51) 国際特許分類:  
269/06, C07D 213/70, 309/12

C07C 271/22,

(74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKS & CO.): 〒104-0031 東京都中央区京橋一丁目8番7号 京橋日殖ビル8階 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP03/01698

(22) 国際出願日:

2003年2月18日 (18.02.2003)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願2002-42010 2002年2月19日 (19.02.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 天藤製薬株式会社 (AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD.) [JP/JP]; 〒620-0932 京都府福知山市笹尾町995 Kyoto (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 渡邊 幹夫 (WATANABE, Mikio) [JP/JP]; 〒257-0002 神奈川県秦野市鶴巻南5-8-2-208 Kanagawa (JP). 村上 正裕 (MURAKAMI, Masahiro) [JP/JP]; 〒547-0026 大阪府大阪市平野区喜連西3丁目17番6号 Osaka (JP).

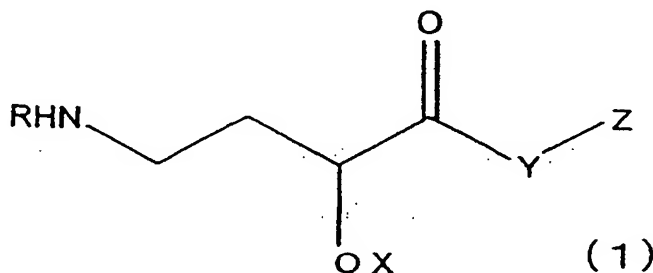
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: LACTIC ACID DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 乳酸誘導体



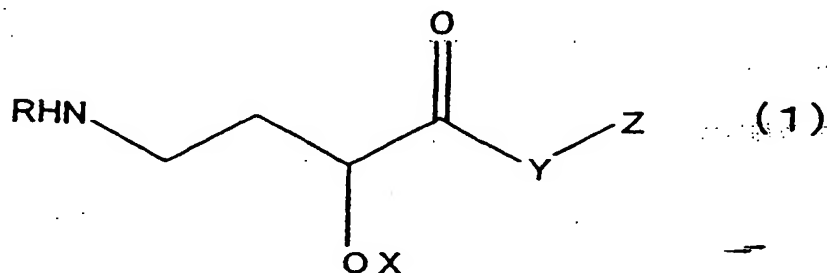
(57) Abstract: A lactic acid derivative having an aminoethyl group at an end; and a process for producing the derivative. The derivative is a compound represented by the formula (1) or a salt thereof: (1) wherein R represents hydrogen or an amino-protecting group; X represents hydrogen or a hydroxy-protecting group; Y represents -O- or -S-; and Z represents an aliphatic group, aryl, heterocyclic group, -CO-, or a combination thereof, provided that these groups may have a substituent.

[続葉有]



## (57) 要約:

本発明の目的は、末端にアミノエチル基を有する乳酸誘導体およびその製造方法を提供することである。本発明によれば、式(1)で表される化合物又はその塩が提供される。



(式中、Rは水素原子またはアミノ基の保護基を示し；Xは水素原子または水酸基の保護基を示し；Yは—O—または—S—を示し；Zは脂肪族基、アリール基、ヘテロ環基、—CO—基、又はその組み合わせを示し、これらは置換基を有していてもよい)

## 明細書

## 乳酸誘導体

## 技術分野

本発明は、乳酸誘導体およびその製造方法に関する。より詳細には、本発明は、末端にアミノエチル基を有する乳酸誘導体およびその製造方法に関する。

## 背景技術

縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ L-乳酸混合物は、抗悪性腫瘍剤として（特開平 9-227388 号公報および特開平 10-130153 号公報）、また癌患者の QOL 改善剤として（特願平 11-39894 号明細書；日本癌治療学会誌第 33 巻第 3 号第 493 頁）有用であることが報告されている。また、縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が、血糖低下作用を有し、糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬として有用であることも判明しており（特願平 11-224883 号）、さらに過剰な食欲の抑制、基礎代謝増進並びに肥満の改善及び／又は予防のために有用であることも判明している。

上記したように縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のオリゴ乳酸混合物は、多種多様な薬効を示すことが実証されつつあり、今後も医薬品として開発されることが期待されている。オリゴ乳酸を医薬品として開発していくためには、その構成単位として乳酸だけを使用するのではなく、各種の乳酸誘導体を使用することも有用であると考えられる。

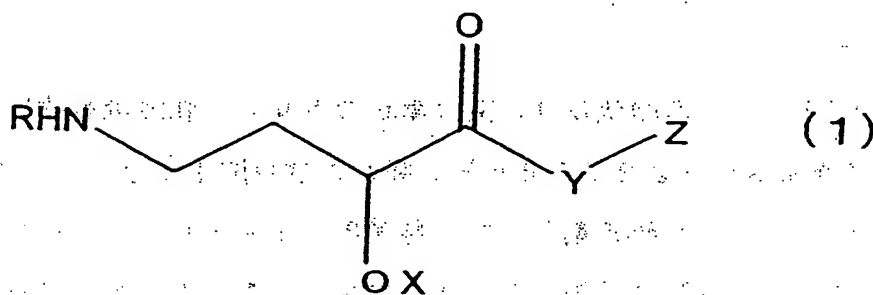
## 発明の開示

本発明は、末端にアミノエチル基を有する乳酸誘導体およびその製造方法を提供することを解決すべき課題とした。

本発明者らは上記課題を解決するために鋭意検討した結果、末端にアミノエチ

ル基を有する乳酸を出発材料として使用し、これをチオエステル化またはエステル化することにより新規な乳酸誘導体を合成することに成功した。本発明はこの知見に基づいて完成したものである。なお、本発明の乳酸誘導体を用いて乳酸オリゴマーを製造することができる。このような乳酸オリゴマーは、多様な生理作用を発揮することが予測され、各種の医薬品の開発の際に有用である。

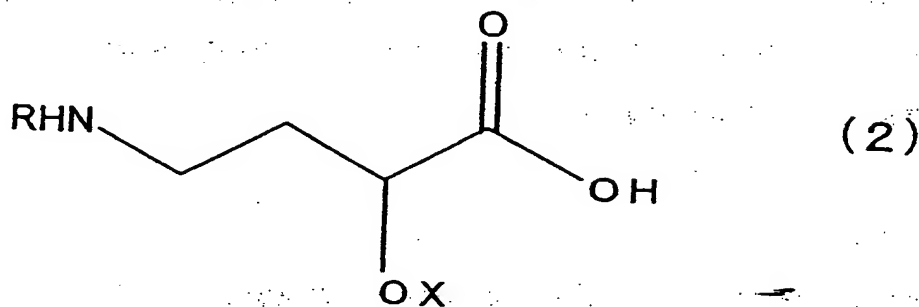
即ち、本発明によれば、式(1)で表される化合物又はその塩が提供される。



(式中、Rは水素原子またはアミノ基の保護基を示し；Xは水素原子または水酸基の保護基を示し；Yは—O—または—S—を示し；Zは脂肪族基、アリール基、ヘテロ環基、—CO—基、又はその組み合わせを示し、これらは置換基を有していてもよい)

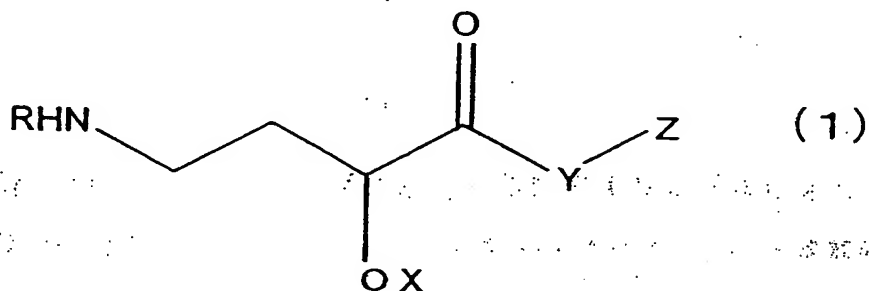
好ましくは、Zはピリジル基であるか、Zは置換基を有していてもよいフェナシル基である。

本発明の別の側面によれば、式(2)で表される化合物；



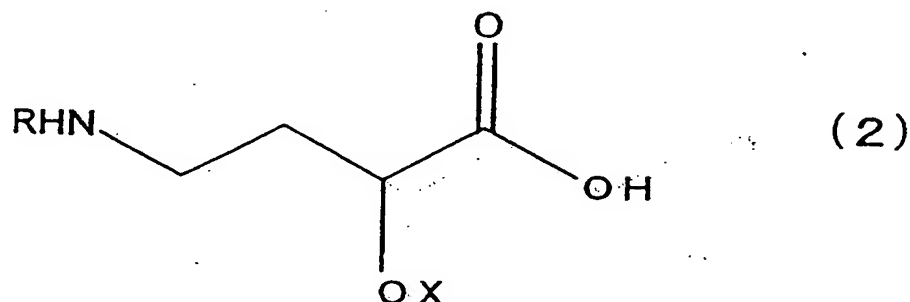
(式中、Rは水素原子またはアミノ基の保護基を示し；Xは水素原子または水酸基の保護基を示す)

と式  $Z-S-S-Z$  (式中、 $Z$  は脂肪族基、アリール基、ヘテロ環基、 $-CO-$ 基、又はその組み合わせを示し、これらは置換基を有していてもよい) で表される化合物とを反応させることを含む、式 (1):



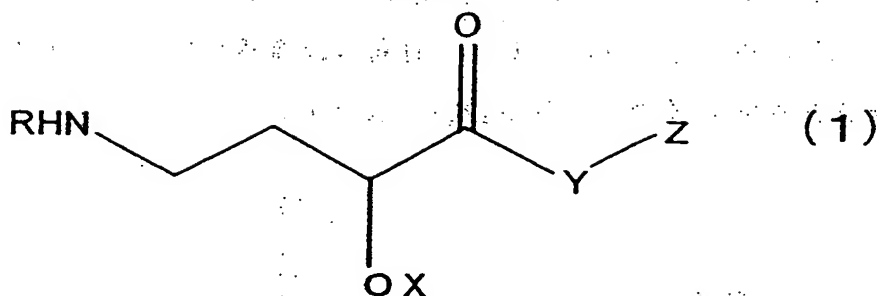
(式中、 $R$  は水素原子またはアミノ基の保護基を示し;  $X$  は水素原子または水酸基の保護基を示し;  $Y$  は  $-S-$  を示し;  $Z$  は脂肪族基、アリール基、ヘテロ環基、 $-CO-$ 基、又はその組み合わせを示し、これらは置換基を有していてもよい) で表される化合物の製造方法が提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、式 (2) で表される化合物;



(式中、 $R$  は水素原子またはアミノ基の保護基を示し;  $X$  は水素原子または水酸基の保護基を示す)

と式  $Br-Z$  (式中、 $Z$  は脂肪族基、アリール基、ヘテロ環基、 $-CO-$ 基、又はその組み合わせを示し、これらは置換基を有していてもよい) で表される化合物とを反応させることを含む、式 (1):

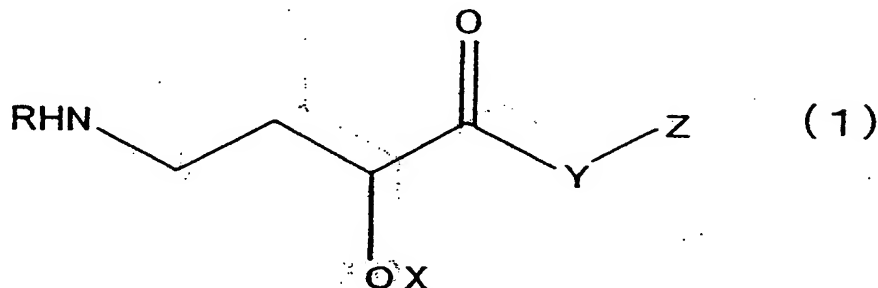


(式中、Rは水素原子またはアミノ基の保護基を示し；Xは水素原子または水酸基の保護基を示し；Yは—O—を示し；Zは脂肪族基、アリール基、ヘテロ環基、—CO—基、又はその組み合わせを示し、これらは置換基を有していてもよい)で表される化合物の製造方法が提供される。

#### 発明の実施の形態

以下、本発明の実施態様及び実施方法について詳細に説明する。

本発明は、式(1)で表される化合物又はその塩に関する。



(式中、Rは水素原子またはアミノ基の保護基を示し；Xは水素原子または水酸基の保護基を示し；Yは—O—または—S—を示し；Zは脂肪族基、アリール基、ヘテロ環基、—CO—基、又はその組み合わせを示し、これらは置換基を有していてもよい)

Rで表されるアミノ基の保護基の種類は特に限定されず、当業者であれば適宜選択することができる。アミノ基の保護基の具体例としては、ホルミル基、C1—6アルキルカルボニル基(例えばアセチル、エチルカルボニル等)、C1—6

アルキル—スルホニル基、tert—ブチルオキシカルボニル基（以下、Boeとも称する）、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、フルオレニルメチルオキシカルボニル基、アリールカルボニル基（例えばフェニルカルボニル、ナフチルカルボニル等）、アリールスルホニル基（例えばフェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等）、C 1—6 アルキルオキシ—カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）、C 7—10 アラルキル—カルボニル基（例えばベンジルカルボニル等）、メチル基、アラルキル基（例えばベンジル、ジフェニルメチル、トリチル基等）、等が用いられる。これらの基は1ないし3個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素等）、ニトロ基等で置換されていてもよく、その具体例としては、p—ニトロベンジルオキシカルボニル基、p—クロロベンジルオキシカルボニル基、m—クロロベンジルオキシカルボニル基、p—メトキシベンジルオキシカルボニル基などが挙げられる。特に好ましいアミノ基の保護基の具体例としては、ベンジルオキシカルボニル基、tert—ブチルオキシカルボニル基が挙げられる。

Xで表される水酸基の保護基の種類は特に限定されず、当業者であれば適宜選択することができる。水酸基の保護基の具体例としては、以下のものが挙げられる。

#### （エーテル型）

メチル基、メトキシメチル基、メチルチオメチル基、ベンジルオキシメチル基、t—ブトキシメチル基、2—メトキシエトキシメチル基、2, 2, 2—トリクロロエトキシメチル基、ビス（2—クロロエトキシ）メチル基、2—（トリメチルシリル）エトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、3—ブロモテトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、4—メトキシテトラヒドロピラニル基、4—メトキシテトラヒドロチオピラニル基、4—メトキシテトラヒドロチオピラニルS, S—ジオキシド基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチオフラニル基；

1—エトキシエチル基、1—メチル—1—メトキシエチル基、1—（イソプロ

ポキシ) エチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、2-(フェニルセレニル) エチル基、t-ブチル基、アリル基、シンナミル基、p-クロロフェニル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、p-ハロベンジル基、p-シアノベンジル基、3-メチル-2-ピコリル N-オキシド基、ジフェニルメチル基、5-ジベンゾスベリル基、トリフェニルメチル基、 $\alpha$ -ナフチルジフェニルメチル基、p-メトキシジフェニルジフェニルメチル基、p-(p'-ブromoフェナシルオキシ) フェニルジフェニルメチル基、9-アントリル基、9-(9-フェニル) キサンテニル基、9-(9-フェニル-10-オキシ) アントリル基、ベンズイソチアゾリル S, S-ジオキシド基、;

トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基 (TBDMS 基)、(トリフェニルメチル) ジメチルシリル基、t-ブチルジフェニルシリル基、メチルジイソプロピルシリル基、メチルジ-t-ブチルシリル基、トリベンジルシリル基、トリ-p-キシリルシリル基、トリイソプロピルシリル基、トリフェニルシリル基、

#### (エステル型)

ホルメート、ベンゾイルホルメート、アセテート、クロロアセテート、ジクロロアセテート、トリクロロアセテート、トリフルオロアセテート、メトキシアセテート、トリフェニルメトキシアセテート、フェノキシアセテート、p-クロロフェノキシアセテート、2, 6-ジクロロ-4-メチルフェノキシアセテート、2, 6-ジクロロ-4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル) フェノキシアセテート、2, 4-ビス(1, 1-ジメチルプロピル) フェノキシアセテート、クロロジフェニルアセテート、p-P-フェニルアセテート、3-フェニルプロピオネート、3-ベンゾイルプロピオネート、イソブチレート、モノスクシノエート、4-オキソペンタノエート、ピバロエート、アダマントエート、クロトネート、4-メトキシクロトネート、(E)-2-メチル-2-ブテノエート、ベンゾエート、o-(ジブromoメチル) ベンゾエート、o-(メトキシカルボニル) ベンゾエート、p-フェニルベンゾエート、2, 4, 6-トリメチルベンゾエー



ト、*p*-*P*-ベンゾエート、 $\alpha$ -ナフトエート；

(カーボネート型)

メチルカーボネート、エチルカーボネート、2, 2, 2-トリクロロエチルカーボネート、イソブチルカーボネート、ビニルカーボネート、アリルカーボネート、シンナミルカーボネート、*p*-ニトロフェニルカーボネート、ベンジルカーボネート、*p*-メトキシベンジルカーボネート、3, 4-ジメトキシベンジルカーボネート、*o*-ニトロベンジルカーボネート、*p*-ニトロベンジルカーボネート、*S*-ベンジルチオカーボネート；

(その他)

*N*-フェニルカルバメート、*N*-イミダゾリルカルバメート、ボレート、ニトレート、*N*, *N*, *N'*, *N'*-テトラメチルホスホロジアミダート、2, 4-ジニトロフェニルスルフェネート；

なお、上記したようなアミノ基や水酸基の保護基の導入法及び脱保護法は当業者に公知であり、例えば、Teodora, W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John & Wiley & Sons Inc. (1981) などに記載されている。

本発明において、Zは脂肪族基、アリール基、ヘテロ環基、 $\text{—CO—}$ 基、又はその組み合わせを示し、これらは置換基を有していてもよい。

Zで表される脂肪族基、アリール基、ヘテロ環基の種類は特に限定されない。

本発明における脂肪族基としては、低級アルキル基、低級アルケニル基又は低級アルキニル基などが挙げられる。脂肪族基の炭素数は特に限定されないが、一般的には1～10であり、好ましくは1から6であり、より好ましくは1から4である。脂肪族基の鎖型は特に限定されず、直鎖、分岐鎖、環状鎖又はこれらの組み合わせの何れでもよい。

本発明における脂肪族基としては、低級アルキル基が特に好ましい。低級アルキル基の具体例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、シクロプロピルメチル基、シクロブチル基、ペンチル基、ヘキシル基な

どを挙げることができる。

本発明におけるアリール基としては、炭素数6～24、好ましくは6～12のアリール基であり、このアリール基は1個以上の置換基を有していてもよい。アリール基の具体例としては、例えば、フェニル、ナフチル、p-メトキシフェニルなどが挙げられる。

本発明におけるヘテロ環基としては、酸素原子、窒素原子もしくは硫黄原子を1個以上含む5～10員環の飽和または不飽和の単環または縮合環である。ヘテロ環基の具体例としては、例えば、ピリジル、イミダゾリル、キノリル、イソキノリル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、フタラジニル、トリアジニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ベンズイミダゾリル、ピロリジノ、モルホリノなどが挙げられる。また、これらのヘテロ環は1個以上の置換基を有していてもよい。

アリール基またはヘテロ環基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素）、アルキル基、アリール基、カルボジアミド基、アルキルスルホンアミド基、アリールスルホンアミド基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルバモイル基、スルファモイル基、シアノ基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、およびアシル基などを挙げることができる。

本発明において、Zは特に好ましくは、ピリジル基、または置換基を有していてもよいフェナシル基（例えば、p-ブロモフェナシル基など）である。

一般式（1）においてXが水素原子である場合、本発明の化合物は金属塩としても存在することができ、このような金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、又は亜鉛塩等が挙げられる。

一般式（1）においてRが水素原子である場合、本発明の化合物は酸付加塩として存在することができる。酸付加塩の具体例としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸

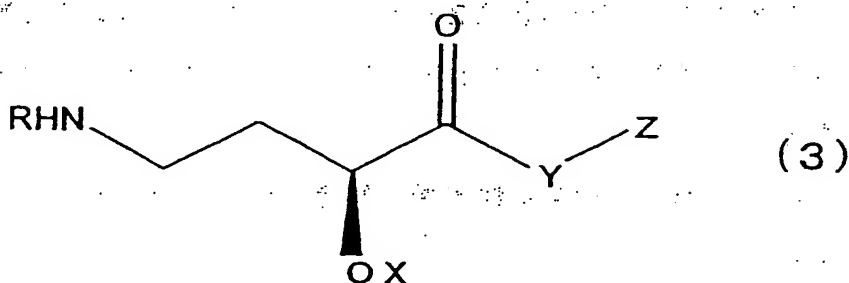
塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、又はクエン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。

さらに、本発明の化合物の各種の水和物、溶媒和物や結晶多形の物質も本発明の範囲内のものである。

本発明の化合物には不斉炭素が含まれるため立体異性体が存在するが、全ての可能な異性体、並びに2種類以上の該異性体を任意の比率で含む混合物も本発明の範囲内のものである。即ち、本発明の化合物は、光学活性体、ラセミ体、ジアステレオマー等の各種光学異性体の混合物及びそれらの単離されたものを含む。

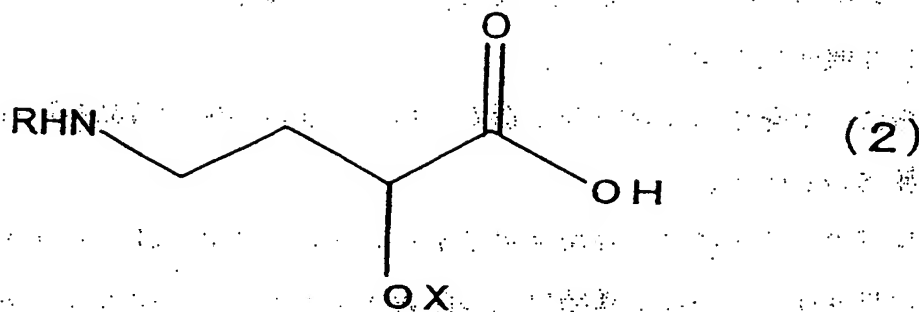
本発明の化合物の立体配置は、原料として使用する化合物における乳酸単位の立体配置に依存する。即ち、原料として使用する化合物における乳酸単位としてL体、D体またはその混合物を使用するかにより、本発明の化合物の立体配置も多様なものとなる。本発明においては、乳酸単位の立体配置としてはL体を使用することが好ましい。

本発明の化合物の好ましい立体配置を以下の式(3)に示す。なお式(3)中のR、X、Y及びZは式(1)における定義と同義である。



次に、本発明の化合物の製造方法について説明する。

式(1)においてYが-S-である化合物は、式(2)で表される化合物；



(式中、Rは水素原子またはアミノ基の保護基を示し；Xは水素原子または水酸基の保護基を示す)

と式Z-S-S-Z（式中、Zは脂肪族基、アリール基、ヘテロ環基、-CO-基、又はその組み合わせを示し、これらは置換基を有していてもよい）で表される化合物とを反応させることにより製造することができる。

式(2)で表される化合物と式Z-S-S-Zで表される化合物とを反応させる場合は、式(2)で表される化合物を含む溶液、トリフェニルホスフィン溶液、並びに式Z-S-S-Zで表される化合物を含む溶液と一緒に混合し、一定時間攪拌して反応させることができる。

式(2)で表される化合物と式Z-S-S-Zで表される化合物の使用量は適宜選択できるが、好ましくは、1:0.7~1:2、より好ましくは1:1~1:1.7である。

反応温度は、反応が進行する限り特に限定されないが、好ましくは-100℃~室温である。

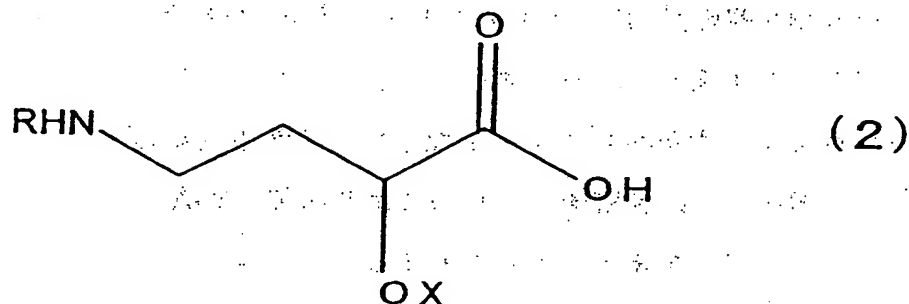
反応は、好ましくは反応溶媒の存在下で実施される。反応溶媒は反応に不活性な溶媒であれば特に制限されないが、好ましくは、トルエン、ベンゼン、キシレン、アルキルベンゼン、テトラヒドロフラン (THF)、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン等を用いることができる。

また、反応雰囲気としては、窒素ガスやアルゴンガス等の不活性ガス雰囲気をを使用することができる。

上記反応の好ましい実施態様の一例を以下に具体的に説明する。

アルゴン置換したフラスコに式  $Z-S-S-Z$  で表される化合物(例えば、2,2'-ジピリジルジスルフィドなど)のトルエン溶液、トリフェニルホスフィンのトルエン溶液、及び式(2)で表される化合物(例えば、N-Boc-(S)-(-)-4-アミノ-2-ヒドロキシブタン酸など)のTHF溶液を加える。これを数時間攪拌した後、THFを減圧下除去し、水を加え反応を停止する。以下、常法により精製、単離することにより、式(1)においてYが-S-である化合物を得ることができる。

式(1)においてYが-O-である化合物は、式(2)で表される化合物；



(式中、Rは水素原子またはアミノ基の保護基を示し；Xは水素原子または水酸基の保護基を示す)

と式  $Br-Z$  (式中、Zは脂肪族基、アリール基、ヘテロ環基、-CO-基、又はその組み合わせを示し、これらは置換基を有していてもよい) で表される化合物とを反応させることにより製造することができる。

式(2)で表される化合物と式  $Br-Z$  で表される化合物とを反応させる場合は、式(2)で表される化合物と式  $Br-Z$  で表される化合物とを炭酸水素ナトリウムの存在下で適当な溶媒中において混合し、一定時間攪拌して反応させることができる。

式(2)で表される化合物と式  $Br-Z$  で表される化合物の使用量は適宜選択できるが、好ましくは、1 : 0.7 ~ 1 : 2、より好ましくは1 : 1 ~ 1 : 1.7である。

反応温度は、反応が進行する限り特に限定されないが、好ましくは-100℃ ~ 室温である。

反応は、好ましくは反応溶媒の存在下で実施される。反応溶媒は反応に不活性な溶媒であれば特に制限されないが、好ましくは、エタノール／アセトン等を用いることができる。

また、反応雰囲気としては、窒素ガスやアルゴンガス等の不活性ガス雰囲気を使用することができる。

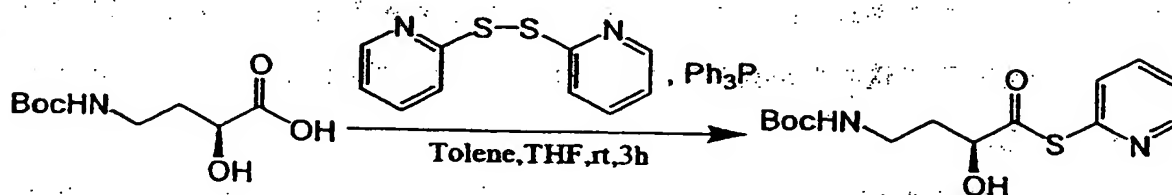
上記反応の好ましい実施態様の一例を以下に具体的に説明する。

アルゴン置換したフラスコに炭酸水素ナトリウム、エタノール、式(2)で表される化合物(例えば、N-Boc-(S)-(-)-4-アミノ-2-ヒドロキシブタン酸など)のアセトン溶液を加える。これを攪拌した後、式B r - Zで表される化合物(例えば、p-ブロモフェナシルブロマイドなど)のアセトン溶液を加え、さらに所定時間をかけて攪拌する。反応後は、常法により精製、単離することにより、式(1)においてYが-O-である化合物を得ることができる。

以下の実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明は実施例によって限定されることはない。

#### 実施例

実施例1 : N-Boc-(S)-(-)-4-アミノ-2-ヒドロキシブタン酸 2-ピリジルチオールエステルの製造 (ピリジンチオールエステル化)



アルゴン置換した二口ナスフラスコに 2,2'-ジピリジルジスルフィド 2.5777g(11.7mmol) の 10ml トルエン溶液、トリフェニルホスフィン 3.0688g(11.7mmol)の 20ml トルエン溶液及び N-Boc-(S)-(-)-4-アミノ-2-ヒドロ

キシブタン酸 1.7103g (7.8mmol) の THF 4ml 溶液を加えた。これを 1.5 時間攪拌した後、THF を減圧下除去し、水を加え反応を停止し、クロロホルムで 3 回抽出、硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した (7.618g)。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーでエーテル-クロロホルム 1:1 溶液を使い、分離した。その結果、N-Boc-(S)-(-)-4-アミノ-2-ヒドロキシブタン酸 2-ピリジルチオールエステルを収量 0.9793g (3.13mmol, 40%) で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 1.38 (9H, s)

1.85-2.03 (1H, m)

2.21-2.34 (1H, m)

2.33 (2H, dd, J=5.4, 11.4Hz)

4.02 (1H, t, J=7.2Hz)

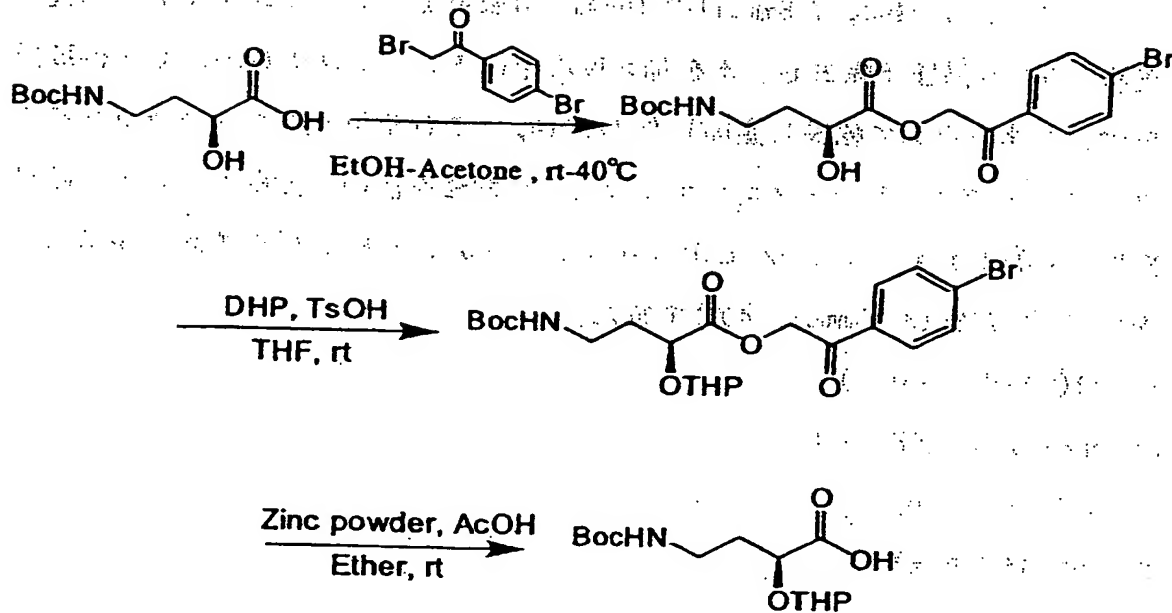
4.89 (1H, bs)

7.21 (1H, ddd, J=2.7, 5.1, 7.8Hz)

6.8 (1H, dt, J=1.8, 7.8Hz)

8.42 (1H, d, J=2.7Hz)

実施例 2 N-Boc-(S)-(-)-4-アミノ-2-ヒドロキシブタン酸 p-プロモフェナシルの製造およびその保護化



#### (1) p-ブロモフェナシルエステル化

アルゴン置換した 100ml ニロナスフラスコに炭酸水素ナトリウム 0.4221g (5.0mmol)、エタノール 15ml、N-Boc-(S)-(-)-4-アミノ-2-ヒドロキシブタン酸 1.1054g (5.0mmol) の 6ml アセトン溶液を加えた。これを 10 分間攪拌した後、p-ブロモフェナシルブロマイド (2, 4'-ジブロモアセトフェノン) の 25ml アセトン溶液を加え、さらに 11 時間攪拌した。これに 20ml の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20ml を加え、50ml のクロロホルムで 3 回抽出したものを硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した (1.9075g)。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーでエーテル-ヘキサン 1:1 溶液を使い、分離した。その結果、N-Boc-(S)-(-)-4-アミノ-2-ヒドロキシブタン酸 p-ブロモフェナシルを収量 1.5831g (3.8mmol, 75%) で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm)=1.43 (9H, s)

1.96-2.07 (1H, m)

2.11-2.22 (1H, m)



3. 34-3. 47 (2H, m)  
3. 55 (1H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ )  
4. 44-4. 50 (1H, m)  
5. 00 (1H, bs)  
5. 32 (1H, d,  $J=16\text{Hz}$ )  
5. 50 (1H, d,  $J=16\text{Hz}$ )  
7. 66 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )  
7. 78 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )

(2) THP エーテル化

アルゴン置換した 100ml 二口ナスフラスコに N-Boc-(S)-(-)-4-アミノ-2-ヒドロキシブタン酸 p-ブロモフェナシル 0.8245g (2.0mmol) の 7ml THF 溶液、触媒量の p-トルエンスルホン酸、ジヒドロピラン 0.3349g (4.0mmol) の 3ml THF 溶液を加え、2.5 時間攪拌した。20ml の飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、50ml のクロロホルムで 3 回抽出し硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した (1.4849g)。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーでエーテル-ヘキサン 4 : 1 溶液を使い、分離した。その結果、N-Boc-O-(2-テトラヒドロピラニル)-(S)-(-)-4-アミノ-2-ヒドロキシブタン酸 p-ブロモフェナシルを収量 0.8910g (1.7mmol, 90%) で得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

- $\delta$  (ppm)=0.84 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ )  
1.41 (9H, s)  
1.15-2.19 (7H, m)  
3.20-3.48 (2H, m)  
3.52-3.56 (1H, m)  
3.80-3.98 (1H, m)  
4.57 (1H, dd,  $J=4.5, 6.9\text{Hz}$ )  
4.68-4.73 (1H, m)

5. 21-5. 43 (2H, m)

7. 60 (2H, d, J=8. 4Hz)

7. 74 (2H, d, J=8. 4Hz)

### (3) 脱 p-ブロモフェナシルエステル化

アルゴン置換した 100ml ニロナスフラスコに酢酸 2. 4760g (41. 2mmol)、亜鉛粉末 2. 6887g (41. 1mmol) を加え 10 分間攪拌した。これに N-Boc-O-THP-(S)-(-)-4-アミノ-2-ヒドロキシブタン酸 p-ブロモフェナシルエステル 0. 6876g (1. 4mmol) を加え、48ml のエーテルで洗浄した。3 時間攪拌した後、亜鉛粉末を乾燥させないように濾過し、30ml の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え 50ml のエーテルで 3 回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した (0. 1152g)。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーでエーテル溶液を使い、分離した。その結果、N-Boc-O-(2-テトラヒドロピラニル)-(S)-(-)-4-アミノ-2-ヒドロキシブタン酸を収量 0. 3544g (1. 2mmol, 85%) で得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm)=1. 38 (9H, s)

1. 50-1. 94 (8H, m)

3. 09-3. 50 (3H, m)

3. 76-3. 83 (1H, m)

3. 93-4. 00 (1H, m)

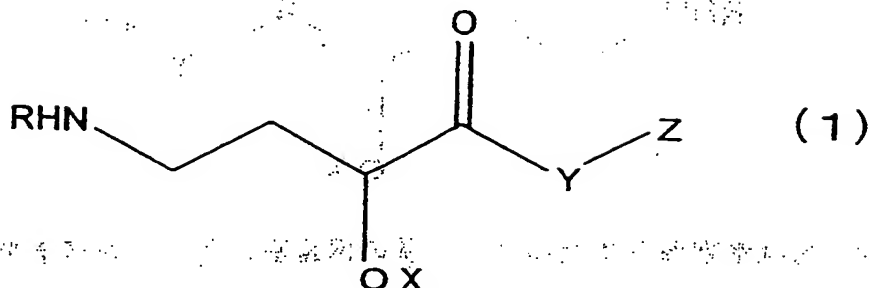
4. 31 (1H, dd, J=3. 9, 8. 7Hz)

### 産業上の利用の可能性

本発明により、末端にアミノエチル基を有する乳酸誘導体を提供することが可能になった。本発明の乳酸誘導体は新規化合物である。本発明の乳酸誘導体を用いてオリゴ乳酸誘導体を製造することにより、医薬品、医薬品原料、食品添加物、化粧品原料、製剤原料、製剤添加物として開発していくことが可能になる。

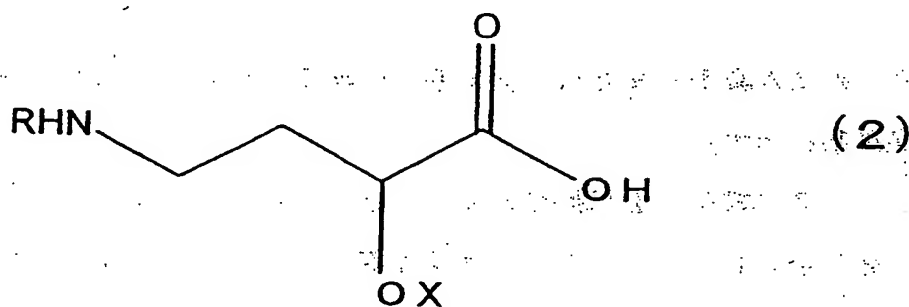
## 請求の範囲

1. 式(1)で表される化合物又はその塩。



(式中、Rは水素原子またはアミノ基の保護基を示し；Xは水素原子または水酸基の保護基を示し；Yは－O－または－S－を示し；Zは脂肪族基、アリール基、ヘテロ環基、－CO－基、又はその組み合わせを示し、これらは置換基を有していてもよい)

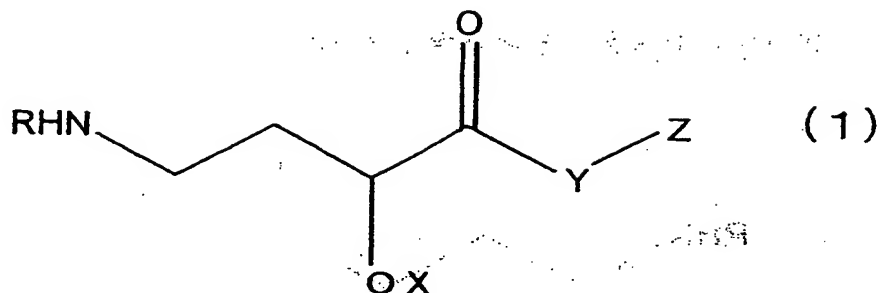
2. Zがピリジル基である、請求項1に記載の化合物またはその塩。
3. Zが、置換基を有していてもよいフェナシル基である、請求項1に記載の化合物またはその塩。
4. 式(2)で表される化合物；

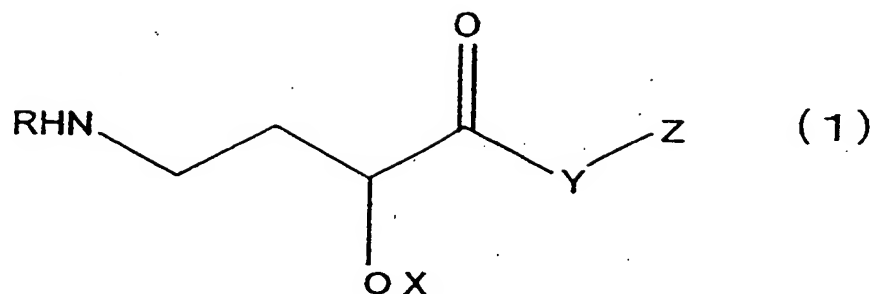


(式中、Rは水素原子またはアミノ基の保護基を示し；Xは水素原子または水酸基の保護基を示す)

と式Z－S－S－Z（式中、Zは脂肪族基、アリール基、ヘテロ環基、－CO－基、又はその組み合わせを示し、これらは置換基を有していてもよい）で表され

る化合物とを反応させることを含む、式(1):





(式中、Rは水素原子またはアミノ基の保護基を示し；Xは水素原子または水酸基の保護基を示し；Yは－O－を示し；Zは脂肪族基、アリール基、ヘテロ環基、－CO－基、又はその組み合わせを示し、これらは置換基を有していてもよい)で表される化合物の製造方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/01698

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07C271/22, 269/06, C07D213/70, 309/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07C271/22, 269/06, C07D213/70, 309/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1598294 A (BRISTOL-MYERS CO.), 16 September, 1981 (16.09.81), Claims; particularly, Claims 4, 6; page 17 & BE 866586 A & DE 2818822 A & NL 7804503 A & DE 2818992 A & SE 7804973 A & DK 7801829 A & DK 7801830 A & NO 7801437 A & FI 7801288 A & FR 2388826 A & FR 2388827 A & JP 53-149951 A & PT 67959 A & AT 7803127 A & CS 7802729 A & CA 1100953 A & CA 1105452 A & CA 1105454 A & GB 1600457 A & HU 22176 T & JP 57-62293 A & IL 54653 A & NO 8301197 A & CH 639104 A & SE 8305538 A & IT 1105500 B & DK 8604772 A & SU 1480774 A	1-3, 5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
01 May, 2003 (01.05.03)

Date of mailing of the international search report  
20 May, 2003 (20.05.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/01698

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 50-117717 A (Sagami Chemical Research Center), 16 September, 1975 (16.09.75), Claims; page 5 (Family: none)	1-4

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07C271/22, 269/06, C07D213/70, 309/12

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07C271/22, 269/06, C07D213/70, 309/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	GB 1598294 A (BRISTOL-MYERS COMPANY) 1981.09.16 特許請求の範囲、特に請求項4, 6, 第17頁 &BE 866586 A &DE 2818822 A &NL 7804503 A &DE 2818992 A &SE 7804973 A &DK 7801829 A &DK 7801830 A &NO 7801437 A &FI 7801288 A &FR 2388826 A &FR 2388827 A &JP 53-149951 A &PT 67959 A &AT 7803127 A &CS 7802729 A &CA 1100953 A &CA 1105452 A &CA 1105454 A &GB 1600457 A &HU 22176 T &JP 57-62293 A &IL 54653 A &NO 8301197 A &CH 639104 A &SE 8305538 A &IT 1105500 B &DK 8604772 A &SU 1480774 A	1-3, 5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01.05.03

国際調査報告の発送日

20.05.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

爾見 武志

4 H

9547

電話番号 03-3581-1101 内線 3443



C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 50-117717 A(財団法人相模中央化学研究所) 1975. 09. 16 特許請求の範囲, 第5頁 (ファミリーなし)	1-4